



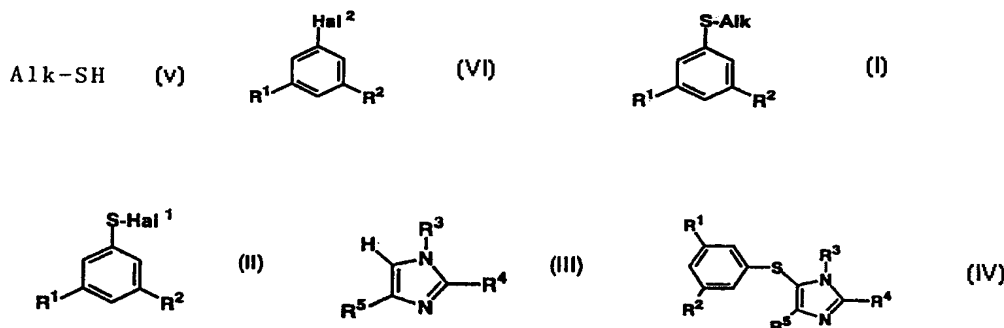
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 313/08, 319/14, 321/28, 323/09, 323/62, C07D 401/06, B01J 31/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/54296</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月28日 (28.10.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02007</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月15日 (15.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/106119 1998年4月16日 (16.04.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 青木 務(AOKI, Tsutomu)(JP/JP) 〒590-0503 大阪府泉南市新家3379-132 Osaka, (JP) 鴻池敏郎(KONOIKE, Toshiro)(JP/JP) 〒564-0032 大阪府吹田市市内本町3-15-8 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING ARYLSULFENYL HALIDE

(54)発明の名称 アリールスルフェニルハライドの製造法

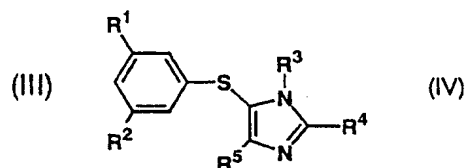
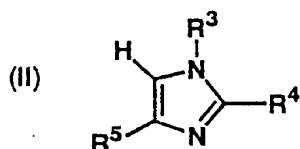
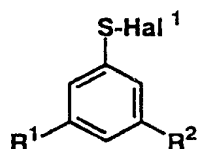
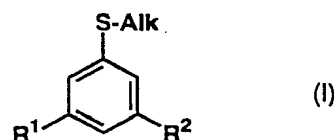
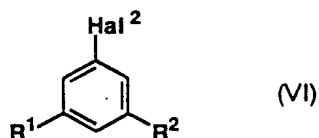


(57) Abstract

A process for producing a compound represented by formula (I) which comprises reacting a compound represented by formula (V) with a compound represented by formula (VI) in the presence of a base; a process for producing a compound represented by formula (II) which comprises causing a halogenating agent to act on the compound represented by formula (I); a process for producing a compound represented by formula (IV) which comprises reacting the compound represented by formula (II) with a compound represented by formula (III); and the compound represented by formula (I), wherein Alk represents branched alkyl; Hal<sup>1</sup> and Hal<sup>2</sup> each represents halogeno; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represents halogeno, alkyl, alkoxy, nitro, and cyano; R<sup>3</sup> and R<sup>5</sup> each represents hydrogen or an organic residue; and R<sup>4</sup> represents an organic residue.

## (57)要約

Alk-SH (V)



上記式 (V) の化合物と式 (VI) の化合物を塩基の存在下反応させて式 (I) の化合物を製造する方法；式 (I) の化合物にハロゲン化剤を作用させて式 (II) の化合物を製造する方法；式 (II) の化合物と式 (III) の化合物を反応させて式 (IV) の化合物を製造する方法；及び式 (I) の化合物に関するものである。

(式中、Alkは分枝状アルキル；Hal<sup>1</sup>、Hal<sup>2</sup>はハロゲン；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ；R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>は水素または有機残基；R<sup>4</sup>は有機残基、を表す)

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルギナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明細書

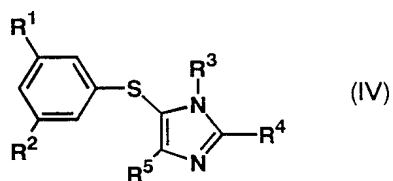
## アリールスルフェニルハライドの製造法

## 5 技術分野

本発明は、医薬、特に抗ウイルス剤もしくはエイズの治療剤の原料として有用なアリールスルフェニルハライド及びその前駆体であるアリールスルフェニルアルキルの製造法に関する。

## 10 背景技術

式 (IV) :

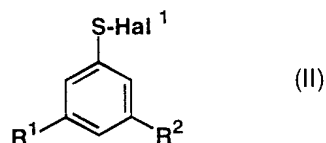


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、またはシアノを表わし、R<sup>3</sup>は水素または有機残基、R<sup>4</sup>は有機残基、およびR<sup>5</sup>は水素または有機残基を表わす)

で示される化合物は、薬理学的に活性な化合物であり、抗ウイルス剤またはエイズの治療剤として有用であることが知られている (WO 96/10019)。

WO 96/10019によると、式 (IV) で示される化合物は、チオフェノールまたはジスルフィドと、4-ハロゲンイミダゾール類との縮合により得られることが開示されているが、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の強塩基のを使用する必要がある、また室温では反応が進行しないため加温が必要とされるなど、工業的な合成には不都合がある。式 (IV) で示される化合物の安定した供給を可能にするため、式 (IV) で示される化合物の新しい合成ルートを確立し、特許出願した (PCT/JP97/04708)。その新

しい合成ルートに応じた出発物質の 1 つである 式 (I I) :



(式中、Hal<sup>1</sup>はハロゲン、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義である)

で示される化合物の簡便且つ安価な大量合成に適した製造法の確立が不可欠であ

5 る。

ところで、本発明に係る式 (I I) で示される化合物に類似した化合物の製造法はいくつか知られている。通常最もよく用いられているアリールスルフェニルハライドの合成法は、芳香族チオール体の酸化によって得られるジスルフィド体にハロゲン化剤を作用させる方法である。芳香族チオール体からジスルフィド体  
10 を得る方法は、例えば、(Chem Ind, 501 (1964), Synthesis-stuttgart (5), 378-380 (1989), J. Organomet Chem 368 (3), 295-302 (1989), Tetrahedron Letter 31 (35), 5007-5010 (1990))に記載されている。また、ジスルフィド体にハロゲン化剤を作用させる方法は、例えば、(Org. Synth., II, 455, (1943))に記載されている。

また別法として、芳香族チオール体からベンジル等のスルフィド体を得、ハロ  
15 ゲン化剤を作用させる方法も知られている。芳香族チオール体からベンジル等のスルフィド体を得る方法は、例えば、(J. Org. Chem., 42 (26), 4275 (1977), Tetrahedron Letter 635, (1969), Chem. Pharm. Bull., 40 (8), 1986-1989 (1992))に記載されている。また、ベンジル等のスルフィド体にハロゲン化剤を作用させる方法は、例えば、(J. Org. Chem., 28, 1903 (1963))に記載されている。しかし  
20 ながら、これらの従来法は原料となるジスルフィド体やスルフィド体の合成に多工程を必要とし、またベンジル等の残基は一般に高価で工業的製造法には適用し難い。

また前記のジスルフィド体やスルフィド体の原料となる芳香族チオール体の製造法は、いくつか知られている。例えば、対応する市販のハライドから合成した

Grignard 試薬と硫黄との反応で合成される方法((Chem. Ber., 72, 594 (1939))、  
また、対応する市販のアニリン誘導体からジアゾ中間体を経て、キサンテートと  
の反応と続く加水分解を経て合成される方法(Org. Synth. Coll. Vol. 3, 809  
(1955))、また、入手容易なフェノール誘導体からアシル化して得られるチオウレ  
5 タンの熱転位と続く加水分解を経て合成される方法(J. Org. Chem., Vol. 31, 3980  
(1966))、更に、対応したハライド体からメチルメルカプタンの置換反応を経て得  
られるメチルチオ体の塩素によるクロル化と続く加水分解を経て合成される方法  
(特開平 9 - 4 0 6 3 6 号公報) 等が知られている。

しかしながら、いずれにしてもこれらの合成法は多工程を要するだけでなく  
10 Grignard 試薬やジアゾ体など不安定な中間体を経るため、工業的な製造法として  
不適当であるとともに、得られるアリールスルフェニルハライドは必然的に高価  
にならざるを得ない等の理由で工業的製造法には適用し難かった。

また、アリールスルフェニルハライドに関する他の合成法として、ハロゲン化  
ベンゼンからアルキルアリールスルフィドを合成し、さらにハロゲン化試薬を反  
15 応させることによりアリールスルフェニルハライドを合成する方法が考えられる。

アルキルアリールスルフィドの合成法としては、1,2,4-トリクロロベンゼンから  
2,5-ジクロロフェニルアルキルスルフィドを合成する方法が開示されている  
(特開平 6 - 5 6 7 6 0)。また、Tetrahedron Letters, 1982, 23, 4629 には、  
1,4-ジクロロベンゼンから 4-クロロフェニルアルキルスルフィドを合成する  
20 方法が開示されている。

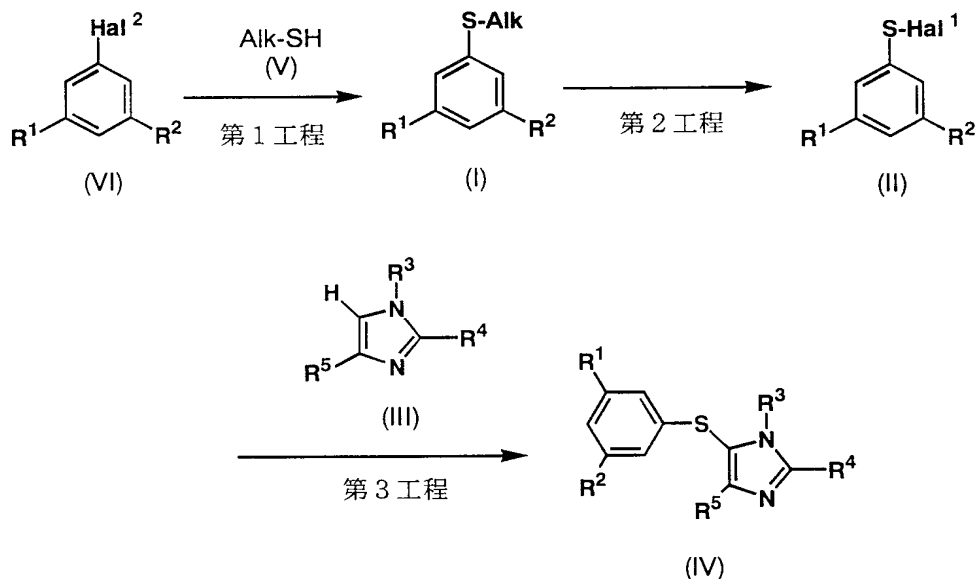
アルキルアリールスルフィドからアリールスルフェニルハライドを合成する方  
法としては、4-イソプロポキシフェニルイソプロピルスルフィドから 4-イソ  
プロポキシフェニルスルフェニルハライドを合成する方法が開示されている  
(Synthesis, 1976, 451)。

25 しかし、これらの文献等には、3,5 位がジ置換であるハロゲン化ベンゼンを出  
発原料とする上記合成ルートは開示されていない。

また、3,5-ジクロロフェニルスルフェニルクロリドは J. Org. Chem., 1980, 45, 3880 - 3884 に記載されているが、その製造法については一言もふれられていない。

## 5 発明の開示

本発明者等は、アリールスルフェニルハライドの簡便且つ安価な大量合成に適した製造法の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、下記に示すように式(V)で示される化合物を塩基の存在下、式(VI)で示される化合物と反応させ、ハロゲン化剤を作用させることにより、緩和な条件下、短工程で効率良く、式(II)で示される化合物へ導くことに成功し、本発明を完成した。更に、得られた式(II)で示される化合物に式(III)で示される化合物を反応させることにより、式(IV)で示される化合物を合成した。

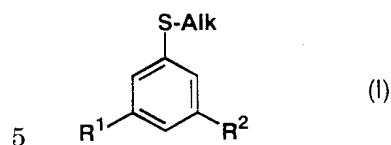


(式中、 $Alk$  は分枝状アルキル、 $Hal^1$  および  $Hal^2$  はそれぞれ独立してハロゲン、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、またはシアノ、 $R^3$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素または有機残基、 $R^4$  は有機残基である)

発明を実施するための最良の形態

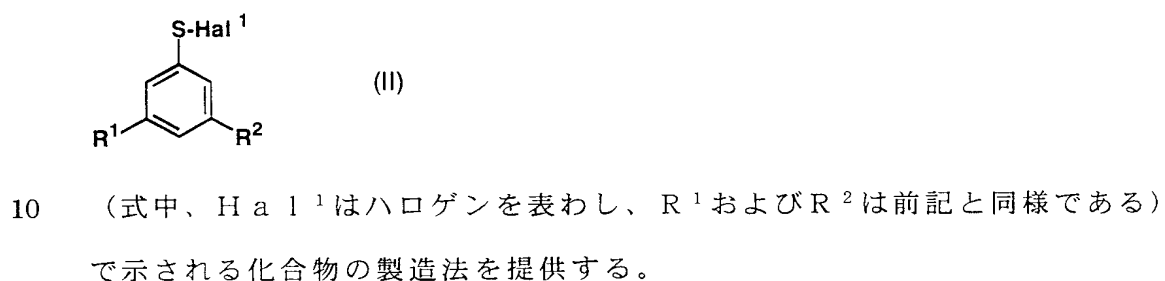
本発明の好ましい態様としては、以下の態様が挙げられる。

即ち、本発明は（１）式（Ⅰ）：

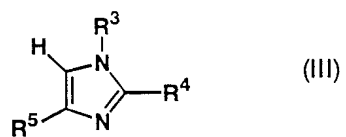
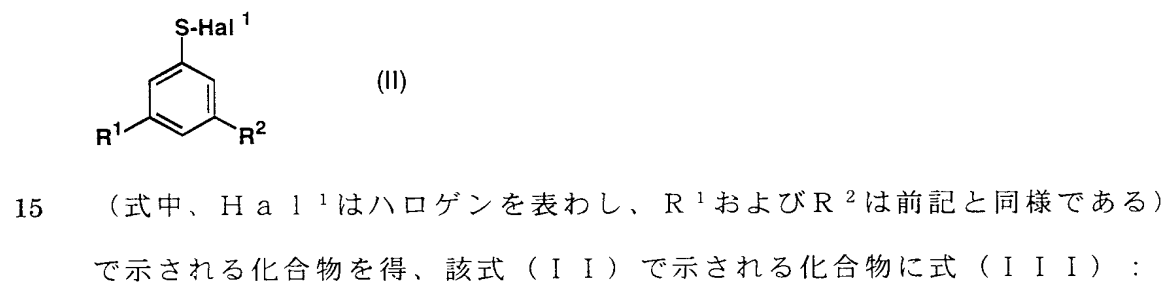


（式中、Alkは分枝状アルキル、R¹およびR²はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロまたはシアノを表わす）

で示される化合物にハロゲン化剤を作用させることを特徴とする式（ⅠⅠ）：



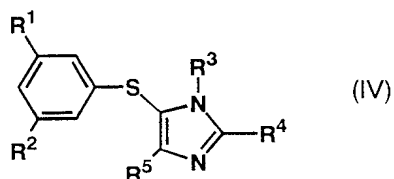
（２）さらに前記の方法により式（ⅠⅠ）：



（式中、R³は水素または有機残基、R⁴は有機残基、およびR⁵は水素または有

機残基を表わす)

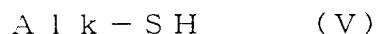
で示される化合物を反応させることを特徴とする式 (I V) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義である)

5 で示される化合物の製造法が挙げられる。

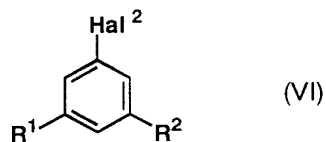
同様に、(3) 式 (V) :



(Alkは前記と同意義である)

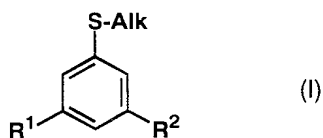
で示される化合物を塩基の存在下、

10 式 (VI) :



(式中、 $Hal^2$ はハロゲンを表わし、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)

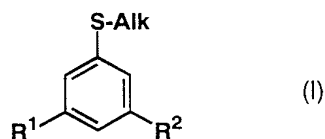
で示される化合物と反応させることを特徴とする式 (I) :



15 (式中、Alk、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法が挙げられる。

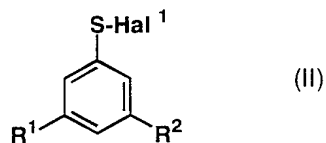
さらに、(4) 前記の方法により式 (I) :





(式中、A l k、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義である)

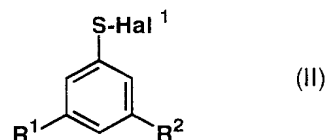
で示される化合物を得、該式 (I) で示される化合物にハロゲン化剤を作用させることを特徴とする式 (I I) :



5 (式中、H a l¹、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同意義である)

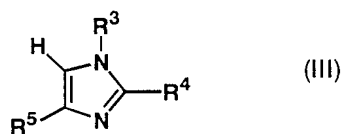
で示される化合物の製造法が挙げられる。

さらに、(5) 前記の方法により式 (I I) :



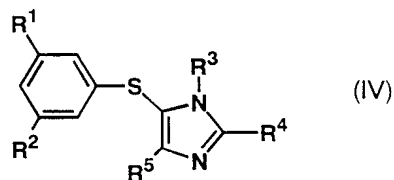
(式中、H a l¹はハロゲンを表わし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同様である)

10 で示される化合物を得、該式 (I I) で示される化合物に式 (I I I) :



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同意義である)

で示される化合物を反応させることを特徴とする式 (I V) :



15 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法が挙げられる。

また、前記 (1) または (4) の製造法において、ハロゲン化剤に塩素 (Cl<sub>2</sub>) を用いることが好ましい。

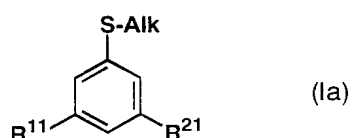
また、前記（３）の製造法において、相間移動触媒の存在下で反応を行うことが好ましい。さらに、相間移動触媒として４級アンモニウム塩または４級ホスホニウム塩が好ましい。

また、前記（１）または（３）の製造法において、Alkがi-プロピルまたはt-ブチルである場合が好ましい。

また、前記（１）～（５）のいずれかの製造法において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ独立してハロゲンである場合が好ましい。

また、前記（２）または（５）の製造法において、R<sup>3</sup>が水素または置換されていてもよいヘテロアリールアルキルであり、R<sup>4</sup>が-A-X（式中、Aが-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、Xが置換されていてもよいアリールまたは-COB（Bが置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアミノ））であり、R<sup>5</sup>が置換されていてもよいアルキルである場合が好ましい。特に、R<sup>3</sup>が置換されていてもよいピリジルメチルである場合が好ましい。

また、本発明は、本発明の製造法の間媒体である式（I a）：



（式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>21</sup>はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、ニトロまたはシアノを表わし、Alkは前記と同意義である）で示される化合物を提供する。特に、R<sup>11</sup>およびR<sup>21</sup>はそれぞれ独立してハロゲンである化合物が好ましい。

本明細書でいう有機残基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルコ

キシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、ハロゲン、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NNH_2$ 、置換されていてもよいアラルキルオキシアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアシルアルキルオキシアルキル、置換されていてもよいアシルオキシアルキル、置換されていてもよいアルコキシカルボニルアルキルオキシアルキル、置換されていてもよいアルコキシカルボニルオキシアルキル、置換されていてもよいカルバモイルアルキルオキシアルキル、置換されていてもよいカルバモイルオキシアルキル等が挙げられる。

アルキルとは、単独で、または他の用語と一緒にあって、 $C_1-C_{20}$ の直鎖状もしくは分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $i$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシル等が挙げられる。特に、 $C_1-C_6$ の低級アルキルが好ましい。

分枝状アルキルとは、 $C_3-C_8$ の分枝状のアルキルが挙げられ、例えば、 $i$ -プロピル、 $i$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $i$ -ペンチル等が挙げられる。特に、 $i$ -プロピルまたは $t$ -ブチルが好ましい。

アルコキシとは、単独で、または他の用語と一緒にあって、アルキルオキシを意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、 $t$ -ブトキシ等が挙げられる。

アルケニルとは、 $C_2-C_{20}$ の直鎖状もしくは分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、アリル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル等が挙げられる。特に、 $C_2-C_7$ の低級アルケニルが好ましい。

アリールとは、単独で、または他の用語と一緒にあって、芳香族炭素環式基を意味し、例えば、フェニルまたはナフチルなどが挙げられる。置換されていてもよいアリールの具体例としては、フェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 5-ジメチ

ルフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、  
3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-ペンジルフェ  
ニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 5-ジニトロフェニル、3-ニトロフェ  
ニル、3, 5-ジアミノフェニル、3-アミノフェニル、ナフチル等が挙げら  
5 れる。

アリールチオとは、例えば、フェニルチオまたはナフチルチオなどが挙げら  
れる。

ヘテロアリールとは、単独で、または他の用語と一緒にあって、ヘテロ原子  
(N, OまたはS)を少なくとも1つ含む5~7員の芳香族ヘテロ環式基を意  
10 味し、ピリジル(例えば、4-ピリジル、)、ピリミジニル(例えば、2-ピ  
リミジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、ピラジニル(例  
例えば、2-ピラジニル)、チエニル(例えば、2-チエニル)、キノリル(例  
例えば、3-キノリル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル)、オキサ  
ゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、5-チアゾリル)  
15 等が例示され、特にピリジルが好ましい。

ヘテロアリールアルキルとは、例えば、ピリジルメチル(例えば、4-ピリ  
ジルメチル)、ピリジルエチル(例えば、1-または2-(2-ピリジル)エ  
チル)、ピリジルプロピル(例えば、3-(2-ピリジル)プロピル)、チエ  
ニルメチル(例えば、2-チエニルメチル)、キノリルメチル(例えば3-キ  
20 ノリルメチル)、イミダゾリルメチル(例えば、2-イミダゾリルメチル)等  
が挙げられる。

アラルキルとは、単独で、または他の用語と一緒にあって、アリールアルキ  
ルを意味し、ベンジル、フェネチル(例えば、1-フェネチル)、ナフチルメ  
チル、ナフチルエチル(例えば、2-ナフチルエチル)等が挙げられる。

25 アシルとは、単独で、または他の用語と一緒にあって、アルキルカルボニル  
またはアリールカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ピバ

ロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイルとは、無置換カルバモイルまたはモノーまたはジ置換カルバモイルであり、例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル等が挙げられる。

- 5     アルコキシカルボニルとは、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、特に塩素または臭素が好ましい。

- 10    置換されていてもよいアミノとは、無置換またはモノーまたはジ置換アミノであり、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ等が挙げられる。

アラールキルオキシアルキルとは、例えば、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、フェネチルオキシメチル（例えば、1-フェネチルオキシメチル）等が挙げられる。

- 15    アリールオキシアルキルとは、例えば、フェニルオキシメチル、フェニルオキシエチル、3, 5-ジクロロフェニルオキシメチル等が挙げられる。

アシルアルキルオキシアルキルとは、例えば、アセチルメチルオキシメチル、アセチルメチルオキシエチル、プロピオニルエチルオキシメチル、ベンゾイルメチルオキシメチル、ベンゾイルエチルオキシメチル、ベンゾイルメチルオキシエチル等が挙げられる。

- 20    アシルオキシアルキルとは、例えば、アセチルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル、ベンゾイルオキシエチル等が挙げられる。

- 25    アルコキシカルボニルアルキルオキシアルキルとは、例えば、メトキシカルボニルメチルオキシメチル、メトキシカルボニルエチルオキシメチル等が挙げられる。

アルコキシカルボニルオキシアルキルとは、例えば、メトキシカルボニルオキ

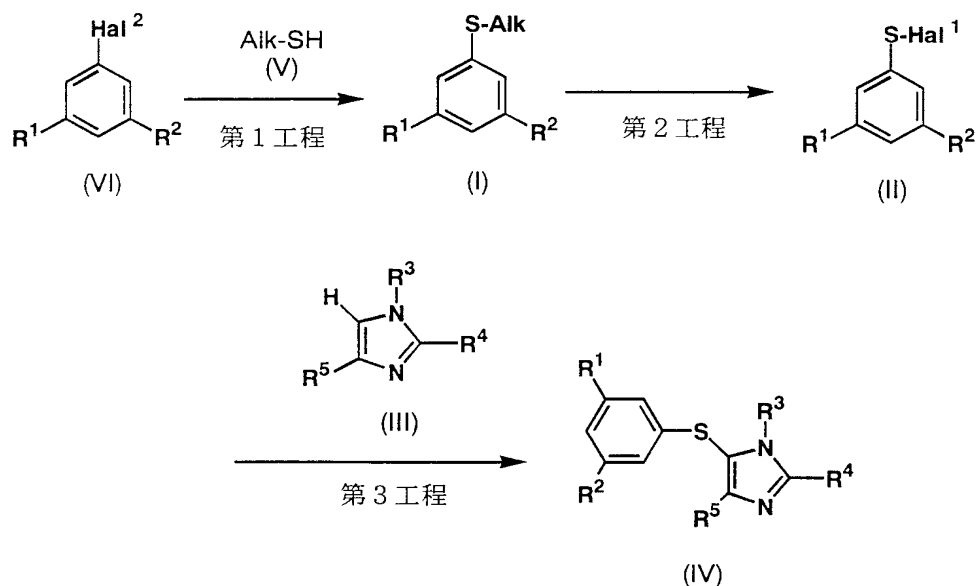
シメチル、メトキシカルボニルオキシエチル等が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイルアルキルオキシアルキルとは、例えば、カルバモイルメチルオキシメチル、カルバモイルメチルオキシエチル、カルバモイルエチルオキシメチル、N-メチルカルバモイルメチルオキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルメチルオキシメチル等が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイルオキシアルキルとは、例えば、カルバモイルオキシメチル、カルバモイルオキシエチル、N-メチルカルバモイルオキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル等が挙げられる。

上記の各基が置換されている場合のその置換基としては、アルキル(例えば、メチル、エチル)、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アシル(例えば、アセチル、ベンゾイル)、アルケニル(例えば、アリル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、置換されていてもよいアミノ(例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ)、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ)、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル)、ニトロ、アシルオキシ(例えば、アセチルオキシ)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、N-メチルカルバモイル)、置換されていてもよいカルバモイルオキシ(N-エチルカルバモイルオキシ)等が挙げられる。これらは全ての可能な位置で1個以上置換しうる。また、これらの置換基が反応において支障をきたす基である場合には、その反応の前段階において、保護基を導入した後、反応後の適当な段階において脱保護すればよい。

本発明製造法の具体例を以下に示す。



(式中、 $Alk$ 、 $Hal^1$ 、 $Hal^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義である)

(第 1 工程)

- 5 本工程は、式 (V) で示される化合物を塩基の存在下、式 (VI) で示される化合物と反応させ式 (I) で示される化合物を得る工程である。

式 (V) で示される化合物としては、市販品であるイソプロピルメルカプタンまたは  $t$ -ブチルメルカプタンが挙げられる。式 (VI) で示される化合物は、市販されているか、もしくは通常の方法に従って製造することができる。例えば、

- 10 1, 3, 5-トリクロロベンゼン、1, 3, 5-トリブロモベンゼン、1-ブロモ-3, 5-ジクロロベンゼン、1, 3-ジブロモ-5-クロロベンゼン、1-クロロ-3, 5-ジブロモベンゼン、1-クロロ-3, 5-ジメチルベンゼン、1-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゼン、1, 3-ジクロロ-5-ニトロベンゼン、1-クロロ-3, 5-ジシアノベンゼン、1-クロロ-3-メチル-5-ニトロベンゼン、1-ニトロ-3, 5-ジクロロベンゼン等が挙げられるが、1-ブロモ-3, 5-ジクロロベンゼンまたは1, 3, 5-トリクロロベンゼンが好ましい。
- 15

式(V)で示される化合物はアルカリ水溶液中にガス状または液状で添加し、式(V)で示される化合物の塩の水溶液を調製して用いるか、塩基と水を仕込んだ反応系へ直接式(V)で示される化合物をガス状または液状で添加してもよい。本反応を行うに際しては、式(V)で示される化合物は、式(VI)で示される化合物に対して、通常0.5～5当量、好ましくは1.0～1.5当量使用する。5 反応温度は0℃～200℃、好ましくは25℃～140℃で行う。

使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属等を挙げることができるが、水酸化ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は、式(V)で示される化合物に対して、通常0.5～2当量、好ましくは1当量～1.2当量使用する。10

使用する溶媒としては、水単独または水-非水溶性有機溶媒の二相系混合溶媒又は有機溶媒単独を挙げることができる。また水単独の場合、前記のように予め式(V)で示される化合物の塩の水溶液を調製して反応に用いてもよい。非水溶性有機溶媒としては、特に限定されるものではなく、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等を挙げることができる。水-非水溶性有機溶媒からなる混合溶媒を使用する場合、水1重量部に対して非水溶性有機溶媒0.5～5重量部、好ましくは1～2重量部が使用される。また式(VI)で示される化合物、例えば、1, 3, 5-トリクロロベンゼンそのものを非水溶性有機溶媒として使用してもよい。15 1, 3, 5-トリクロロベンゼンが非水溶性であるため二相系での反応となる。この場合、相間移動触媒を添加すると反応が円滑に進行するため好適である。

使用する相間移動触媒としてはテトラエチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-プロピルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-プロピルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-ペンチルアンモ25



ニウムブロミド、テトラ-*n*-ペンチルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-ヘキシルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-ヘキシルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-ヘプチルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-ヘプチルアンモニウムクロリド、テトラ-*n*-オクチルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-オクチルアンモニウムクロリド、ペンジルトリエチルアンモニウムブロミド、ペンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の4級アンモニウム塩；テトラエチルホスホニウムブロミド、テトラエチルホスホニウムクロリド、テトラ-*n*-プロピルホスホニウムブロミド、テトラ-*n*-プロピルホスホニウムクロリド、テトラ-*n*-ブチルホスホニウムクロリド、テトラ-*n*-ペンチルホスホニウムブロミド、テトラ-*n*-ペンチルホスホニウムクロリド、テトラ-*n*-ヘキシルホスホニウムブロミド、テトラ-*n*-ヘキシルホスホニウムクロリド、テトラ-*n*-ヘプチルホスホニウムブロミド、テトラ-*n*-ヘプチルホスホニウムクロリド、テトラ-*n*-オクチルホスホニウムブロミド、テトラ-*n*-オクチルホスホニウムクロリド、テトラフェニルホスホニウムブロミド、テトラフェニルホスホニウムクロリド等の4級ホスホニウム塩が用いられる。好ましくは、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロリド等の4級アンモニウム塩が用いられる。触媒の使用量は式(VI)で示される化合物に対して、通常、0.01～1.0当量である。また、これらの触媒は単独であるいは2種以上の4級アンモニウム塩であっても2種以上の4級ホスホニウム塩であってもよく、さらに4級アンモニウム塩と4級ホスホニウム塩を併用したものであってもよい。

また、有機溶媒単独中で反応を行う場合は、ヘキサメチルホスホラストリアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチル-2-ピロリドン、*N,N*-ジメチルアセトアミド等の極性溶媒を用いることができるが、好ましくは、ヘキサメチルホスホラストリアミドが用いられる。

(第2工程)

式 (I) で示される化合物にハロゲン化剤を作用させ、式 (I I) で示される化合物を得る工程である。

5      ハロゲン化剤としては、塩素、塩化スルフリル、N-クロロスクシンイミド等のクロル化剤、臭素、N-ブロモスクシンイミド等のブロム化剤、またはヨウ素が挙げられるが、塩素または臭素が好ましい。ハロゲン化剤の使用量は、式 (I) で示される化合物に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、3 ~ 5 当量である。

10      使用する溶媒は、特に限定されるものではなく、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類を用いることができる。溶媒を用いる場合、その使用量は、特に限定されるものではないが、通常、式 (I) で示される化合物に対して、1 ~ 100 重量部が使用される。反応温度は -10℃ ~ 50℃、好ましくは 0℃ ~ 20℃で行う。

15      (第3工程)

本工程は式 (I I) で示される化合物に式 (I I I) で示される化合物を反応させ、式 (I V) で示される化合物を得る工程である。

20      式 (I I I) で示される化合物の一部のものは既知化合物であり、例えば、W O 9 6 / 1 0 0 1 9 および特開平 6 - 1 1 6 2 4 2 号に記載の方法に準じて製造することができる。本発明に用いる式 (I I I) で示される化合物としては、例えば、2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1H-イミダゾール、2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール、2-アセチルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール、2-ベンゾイルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール、2-メトキシカルボニルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジ

25

ン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール、2-カルバモイルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール等が挙げられるが、2-カルバモイルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾールが好ましい。

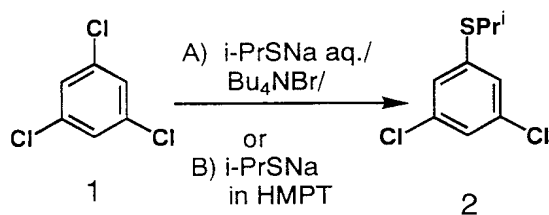
- 5      使用される塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、ブチルリチウム、ジアザビスクロウンデセン等が挙げられる。また、溶媒としては、アセトニトリル、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ベンゼン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。
- 10     本発明の反応を行うに際しては、化合物(I I I)に対して、塩基を0.1～3当量、好ましくは、1～2当量、化合物(I I)を1～3当量、好ましくは、1～2当量使用する。反応温度は、-30℃～60℃、好ましくは、0℃～10℃で行う。また、化合物(I I I)を攪拌下、化合物(I I)に加えるが、加える順序は逆でもよい。塩基は化合物(I I I)に予め混合しておくか、あるいは最後に加えてもよい。
- 15

以下に実施例を掲げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

本実施例中における略語の意味を示す。

	M e	メチル
20	P r <sup>i</sup>	i-プロピル
	B u <sup>t</sup>	t-ブチル
	B n	ベンジル
	P h	フェニル
	H M P T	ヘキサメチルホスホラス トリアミド
25	T E A	トリエチルアミン
	D M F	ジメチルホルムアミド

## 実施例 1

3, 5-ジクロロフェニル-*i*-プロピルスルフィド (2)

## A) 法

- 5 4 N-水酸化ナトリウム (0.8 ml) にイソプロピルメルカプタン (0.33 ml) を加え 10 分間室温で攪拌した。その中へ 1, 3, 5-トリクロロベンゼン (1) (1.8 g, 10 mmol) とテトラ *n*-ブチルアンモニウムブロミド (322 mg, 1 mmol) を加え、激しく攪拌しながら 140℃ の浴槽中で加熱還流を続けた。5.5 時間後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、有機溶媒層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下溶媒を留去した。得られた残査を 2 回のシリカゲルクロマト ( $\text{SiO}_2$  18 g 使用、*n*-ヘキサンで溶出) に付し目的の化合物 (2) (566 mg) を得た。収率 85%。

IR(film) 1555, 1400, 1375, 1360, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

- 15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta$ : 1.32(6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.42(1H, sept,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.25(3H, m).

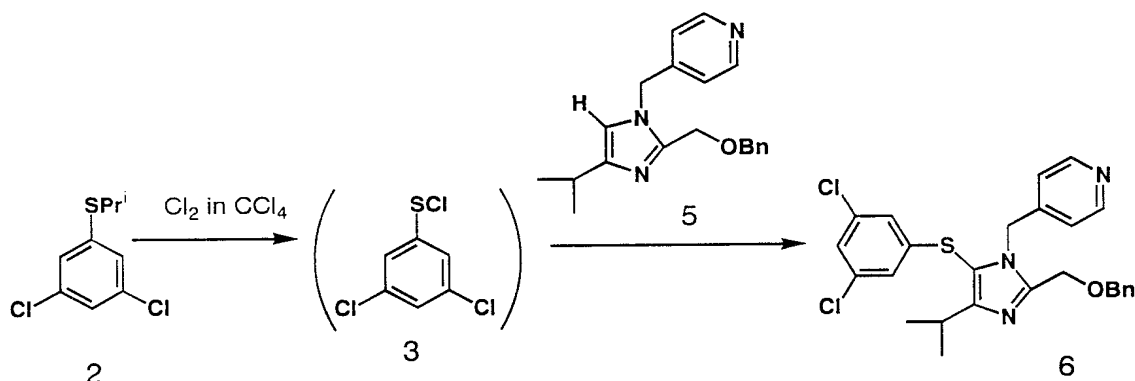
## B) 法

- 無水メタノール (5 ml) に水素化ナトリウム (in oil, 60% cont. 120 mg, 3 mmol) を溶解、その中へイソプロピルメルカプタン (0.335 ml) を加えて室温で 10 分間攪拌した。次いで、減圧下溶媒を留去して乾固した。得られたイソプロピルメルカプタンナトリウムを HMPT (2 ml) に溶かし、その中へ 1, 3, 5-トリクロロベンゼン (1) (1.8 g, 10 mmol) を加えて 80℃ に加温、2.5 時間攪拌を続けた。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減

圧下溶媒を留去して得た残査についてシリカゲルクロマト ( $\text{SiO}_2$  2.5 g, ヘキサンで溶出) を 2 回行なって精製し、目的の化合物 (2) (475 mg) を得た。収率 71%。

## 実施例 2

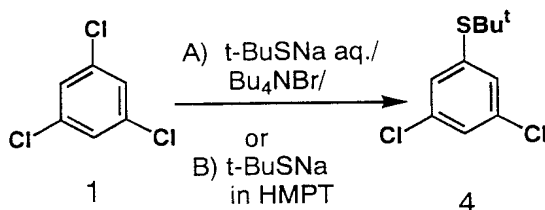
- 5 2-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (6)



- 実施例 1 で得た化合物 (2) (221 mg, 1 mmol) の四塩化炭素 (1 ml) 溶液に 0.7 M/L-塩素の四塩化炭素溶液 (5.6 ml) を氷冷攪拌下に
- 10 加えて、更に同温度で 3.5 時間攪拌を続けた。反応液の溶媒を減圧下留去、濃縮して過剰の塩素を除いた。次いで、濃縮残査をトルエン (5 ml) に溶解、氷浴中攪拌しながら化合物 (5) (WO 96/10019 の参考例 1 に準じて製造した) (321 mg) と N-メチルモルホリン (0.24 ml) を加えて同温度下で 2 時間攪拌を続けた。その後、反応液を一夜室温に放置した後、炭酸水素
- 15 ナトリウムを含む氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルクロマト ( $\text{SiO}_2$  1.5 g 使用、トルエン-酢酸エチル 1:1 ~ 酢酸エチルで溶出) に付すことにより、最初の流分から目的の化合物 (6) (186 mg) が得られ、又次の流分からは未反応の化合物 (5) (162 mg) が回収された。
- 20 化合物 (6) の収率 (化合物 (2) に対して) 38%。

## 実施例 3

### 3, 5-ジクロロフェニル-*t*-ブチルスルフィド (4)



#### A) 法

- 4 N-水酸化ナトリウム (0.8 ml) に攪拌下 *t*-ブチルメルカプタン (0.406 ml) を加えて、室温で15分間攪拌した。次いでその中へテトラ*n*-ブチルアンモニウムブロミド (322 mg, 1 mmol) と1, 3, 5-トリクロロベンゼン (1) (1.8 g, 10 mmol) を加えて140℃の浴槽中で加熱還流を続けた。6.5時間後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、有機溶媒層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下溶媒を留去した。得られた残査をシリカゲルクロマト (SiO<sub>2</sub> 15 g 使用、*n*-ヘキサンで溶出) に付し目的の化合物 (4) (138 mg) を得た。収率 19%。

IR(film) 1555, 1400, 1380, 1360 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ: 1.31(9H, S), 7.34-7.44(3H, m)

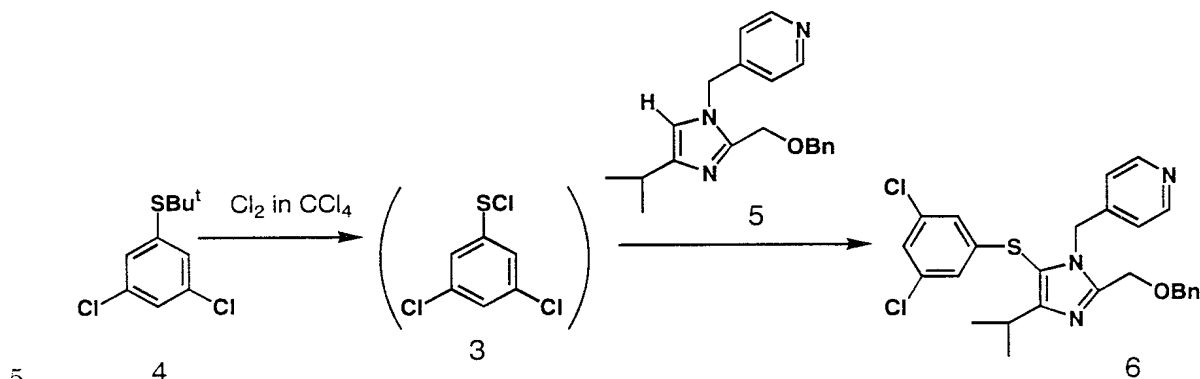
#### B) 法

- 無水メタノール (5 ml) に水素化ナトリウム (in oil, 60% cont. 120 mg, 3 mmol) を溶解、その中へ *t*-ブチルメルカプタン (0.406 ml) を加えて室温で20分間攪拌した。次いで、減圧下溶媒を留去して乾固した。得られた *t*-ブチルメルカプタンナトリウムをHMPT (2 ml) に溶かし、その中へ1, 3, 5-トリクロロベンゼン (1) (1.8 g, 10 mmol) を加えて80℃に加温、2時間50分攪拌を続けた。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去して得た残査についてシリカゲルクロマト (SiO<sub>2</sub> 15 g 使用、*n*-ヘキサンで溶出) を2回行なって精製し、目的の化合物 (4) (293 mg) を得

た。収率 41%。

#### 実施例 4

2-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (6)

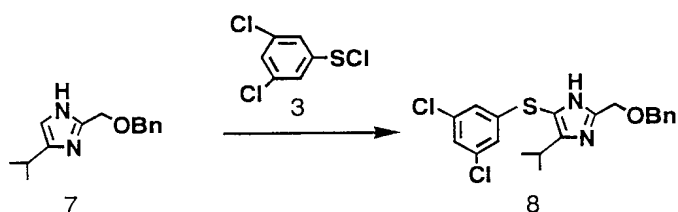


実施例 3 で得た化合物 (4) (235 mg, 1 mmol) の四塩化炭素 (1 ml) 溶液に 0.7 M/L-塩素の四塩化炭素溶液 (4.2 ml) を氷冷攪拌下に加えて、更に同温度で 1.5 時間攪拌を続けた。反応液の溶媒を減圧下留去、濃縮して過剰の塩素を除いた。次いで、濃縮残渣をトルエン (5 ml) に溶解、氷浴中攪拌しながら化合物 (5) (WO 96/10019 の参考例 1 に準じて製造した) (321 mg, 1 mmol) と N-メチルモルホリン (0.24 ml) を加えて同温度下 1 時間攪拌を続けた。その後、反応液を一夜室温に放置した後、炭酸水素ナトリウムを含む氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機溶媒層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後減圧下溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルクロマト (SiO<sub>2</sub> 15 g 使用、トルエン-酢酸エチル 1:1 ~ 酢酸エチルで溶出) に付すことにより、最初の流分から目的の化合物 (6) (233 mg) が得られ、又次の流分からは未反応の化合物 (5) (143 mg) が回収された。化合物 (6) の収率 (化合物 (4) に対して) 46%。

10                      15

#### 実施例 5

20      2-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1H-イミダゾール (8)

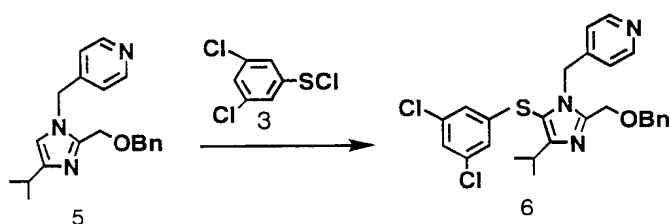


WO 96 / 1 0 0 1 9 の参考例 1 で得た 2-ベンジルオキシメチル-4-イソ  
 プロピル-1H-イミダゾール (7) 550 mg (2.4 mmol) をトリエ  
 チルアミン 360 mg (3.6 mmol) とアセトニトリル 4 ml の混液に溶解  
 5 した。この溶液に室温下 3,5-ジクロロベンゼンスルフェニルクロリド (3) 9  
 30 mg (4.4 mmol) を加えた。室温で 30 分攪拌した後、この反応混合  
 物に水 15 ml を加え、さらにトルエン 15 ml を加え抽出した。トルエン層を  
 分取し、これを水 10 ml で 2 回洗浄した後、減圧下濃縮した。得られた黄色油  
 状物にイソプロピルエーテル 10 ml を加えて晶析し、濾過、乾燥して目的化合  
 10 物 (8) 800 mg を微黄白色の結晶として得た。収率 82%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$  ppm: 1.22 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 3.64 (sept, 1H), 4.62 (s,  
 2H), 4.67 (s, 2H), 6.92 (bs, 2H), 7.07 (bs, 1H), 7.36 (s, 5H), 9.20 (b, 1H).

#### 実施例 6

2-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イ  
 15 ソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (6)



2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)  
 -1H-イミダゾール (5) 10.0 g (31.1 mmol) をトルエン 5  
 0 ml に溶解させた。この溶液を 3,5-ジクロロベンゼンスルフェニルクロリ  
 20 ド (3) 8.0 g (37.05 mmol) を含むトルエン溶液 24.7 g の中

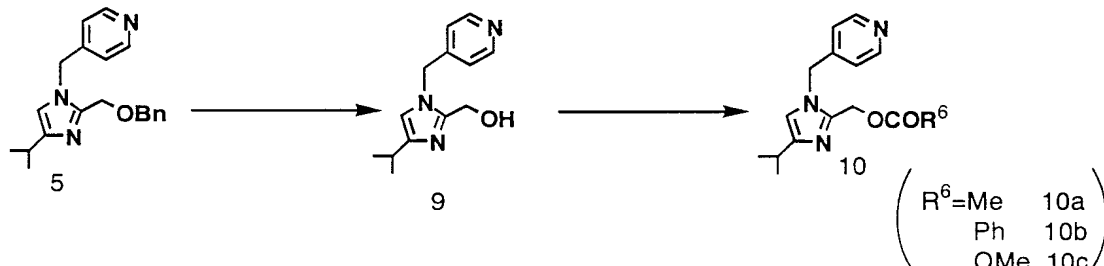


へ氷冷下 30 分で滴下した。次いで、この混合物へトリエチルアミン 3.5 g (34.6 mmol) を氷冷下 1 時間で滴下し、さらに同温で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物に水 25 ml を加え混合した後、トルエン層を分取した。このトルエン層は水 25 ml でさらに洗浄し、各洗液水層はトルエン 10 ml で順次逆抽出した。トルエン層を合液し、減圧下濃縮して油状物を得、これにイソプロピルエーテル 50 ml をゆっくり加えて晶析し、濾過、乾燥して目的化合物 (6) 12.6 g を微黄白色の結晶として得た。収率 81.3%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30 (d, J=7.2Hz, 6H), 3.08-3.22 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.62 (s, 2H) 5.16 (s, 2H), 6.65 (d, J=1.8Hz, 2H), 6.79 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.03 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 8.38 (d, J=6.0Hz, 2H).

## 参考例 1

2-アセチルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (10a)



化合物 (5) 20.0 g (62.2 mmol) を 35% 塩酸 100 ml に懸濁し、85℃に加温し、1 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水 100 ml とトルエン 44 ml を加えて攪拌した。水層を分取し、これを 30% 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル 30 ml を加えて攪拌した。得られたスラリーを濾取し、冷水で洗浄し乾燥して 2-ヒドロキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール (9) を 11.7 g 得た。収率 81.4%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.16 (d, J=7.0Hz, 6H), 2.68-2.89 (m, 1H), 4.59 (s, 2H),

5.23 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.03 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.55 (d, J=6.0Hz, 2H).

前記で得たヒドロキシ化合物 (9) 3.49 g (15 mmol)、塩化メチレン 35 ml およびトリエチルアミン 1.83 g (18 mmol) からなる溶液に、氷冷下、塩化アセチル 1.32 g (17 mmol) を滴下し、1時間氷冷攪拌した。反応液に水を加え分液し、塩化メチレン層を留去し、残渣をシリカゲル  
5 カラムクロマトにて分離 (展開液 酢酸エチル:メタノール=10:1) し、3.34 g の目的化合物 (10a) を得た。収率 81.1%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.26 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.88-3.05 (m, 1H),  
5.11 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.95 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.59 (d, J=6.0Hz,  
10 2H).

同様にして前記で得たヒドロキシ化合物 (9) 1.16 g (5 mmol)、  
塩化メチレン 12 ml、トリエチルアミン 0.86 g (8.5 mmol) および  
ベンゾイルクロリド 1.16 g (8.3 mmol) を用いて前記同様に反応させ、  
1.65 g の目的化合物 (10b) を得た。収率 93.2%。(クロマト展開溶  
15 媒:酢酸エチル)

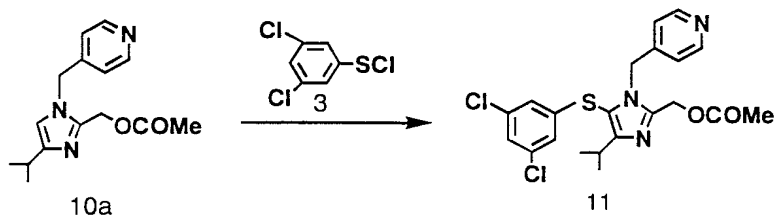
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (d, J=7.0Hz, 6H), 2.90-3.10 (m, 1H), 5.29 (s, 2H),  
5.45 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.99 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.30-7.90 (m, 5H), 8.55 (d,  
J=6.0Hz, 2H).

同様にして、前記で得たヒドロキシ化合物 (9) 1.16 g (5 mmol)、  
20 塩化メチレン 12 ml、トリエチルアミン 0.76 g (7.5 mmol) および  
クロロ炭酸メチル 0.70 g (7.4 mmol) を前記と同様に反応させ、目的  
のメトキシカルボニルオキシ (10c) を 0.40 g 得た。収率 27.6%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25 (d, J=7.0Hz, 6H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.70 (s, 3H),  
5.17 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.97 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.59 (d, J=6.0Hz,  
25 2H).

実施例 7

2-アセチルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (11)

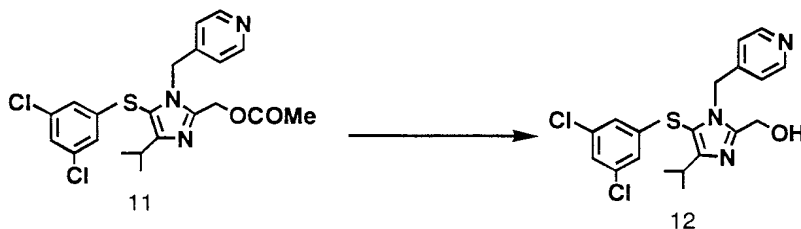


化合物 (3) 0.97 g (4.5 mmol) のトルエン溶液 1.88 g に、  
5 氷冷下、化合物 (10a) 0.87 g (3.2 mmol) のアセトニトリル溶  
液 4 ml を 30 分を要し滴下した。次いで、トリエチルアミン 0.46 g (4.  
5 mmol) とアセトニトリル 0.5 ml の溶液を 15 分を要して滴下し、さら  
に 2 時間氷冷下で攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢  
酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカ  
10 ラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) に付して精製し、目的化合物 (1  
1) の結晶 1.17 g を得た。収率 82%。mp 133~135℃。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ ppm: 1.31 (d, J=6.0Hz, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.19 (s, 2H) 6.69 (d, J=2.0Hz, 2H), 6.78 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=6.0Hz, 2H).

## 15 参考例 2

2-ヒドロキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (12)



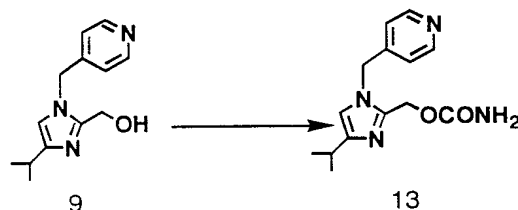
実施例 7 で得た化合物 (11) 0.35 g (0.77 mmol) をエタノール 3.5 ml に懸濁し、氷冷下、1 N-水酸化ナトリウム 0.82 ml を加え、

30分攪拌する。エタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水洗し、酢酸エチルを減圧留去し、化合物(12)を0.31g得た。

収率 96.9%。

### 参考例3

#### 5 2-カルバモイルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (13)



ヒドロキシ化合物(9) 15.0g (64.9mmol)をアセトニトリル150mlに懸濁し、酢酸エチル42mlに無水塩酸5.2g (142.5mmol)を吸収させた溶液を室温下滴下した。この混合物を窒素気流下0℃に冷却した後、クロロスルホニルイソシアネート22.0g (155.4mmol)を冷却下、約45分かけて滴下した。この反応混合物を同温でさらに1時間攪拌した後、水13.5mlと35%塩酸13.5mlを加えて、45℃で1時間攪拌した。次いで、室温に冷却し、20%炭酸ナトリウム水溶液を滴下し中和した。

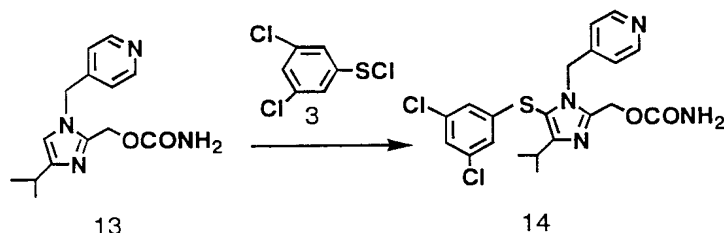
15 この混合物を静置し、分液した。有機層は水洗し、水層は酢酸エチルで逆抽出した。有機層を合併し、濃縮乾固した。この残渣にイソプロピルエーテル80mlを加えて、室温下1時間攪拌した。得られたスラリーを濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して目的化合物(13)を14.8g (収率83.2%)を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$ )  $\delta$  ppm: 1.25 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H), 2.80-3.00 (m, 1H), 4.95 (bs, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.97 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 8.57 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H).

### 実施例8

2-カルバモイルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-  
-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール

(14)



- 5 化合物(13) 250mg(0.91mmol)をN,N-ジメチルホルム  
アミド4mlに溶解し、窒素気流下-30℃に冷却した。この溶液に化合物(3)  
77mg(0.36mmol)を含むトルエン溶液150mgとトリエチルアミ  
ン36mg(0.36mmol)を含むトルエン溶液150mgを交互にそれぞ  
10 ルエン溶液150mgを添加した。この反応混合物を-30℃で30分攪拌した  
後、酢酸エチルと重曹水を加えて目的化合物(14)を酢酸エチル層に抽出した。  
この酢酸エチル層に希塩酸を加え、目的化合物を水層に転溶し、次いで、この水  
層に酢酸エチルと重曹水を加えて中性とし、再度酢酸エチル層に抽出した。この  
抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下濃縮して油状物を得た。この油状  
15 物にメタノール0.9mlを加え、均一溶液とした後、水0.7mlを室温下約  
1~2分で滴下し、晶析させた。室温で30分、さらに氷冷下で30分攪拌した  
後、濾取し、50%メタノール水で洗浄し、乾燥して目的化合物(14)250  
mgを白色結晶として得た。収率61%。

mp 88℃ (dec)。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ ppm: 1.32 (d, J=6.9Hz, 6H), 3.17 (sept, 1H), 4.53 (b,  
2H), 5.21 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.69 (d, J=1.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.06  
(t, J=1.6Hz, 1H), 8.46 (b, 2H)。

元素分析 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O)

### 参考例 4

$$\text{HOCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{BnOCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{OBn}$$

17                      18

28

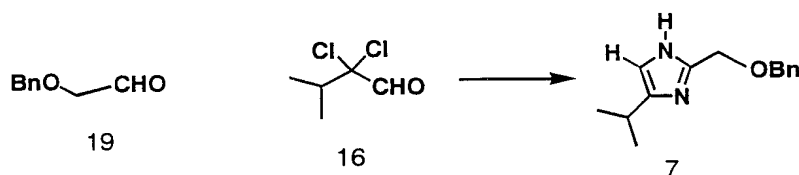
7.31(m, 10H).

ベンジルオキシアセトアルデヒド (19)



前記で得られた1, 4-ジベンジルオキシ-2-ブテン(18)の油状物質1  
 5 04.5g(340mmol)にメタノール1458mlを加え、窒素気流下  
 60℃まで冷却した。この溶液にオゾンを経過して原料が消失するまで導入  
 した後、窒素を導通して過剰オゾンを追出した。次いで、トリフェニルホスフ  
 イン107.2g(409mmol)の酢酸エチル溶液550mlを経過して約-60℃  
 で滴下して反応中間体を還元した。反応液を室温まで加熱し、溶媒を減圧下留去し  
 10 て燐化合物と目的化合物(19)を含む油状の混合物321.6g(定量的)を  
 得た。

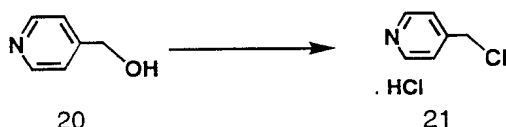
2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1H-イミダゾール (7)



前記(I I)で得られたベンジルオキシアセトアルデヒド(19)の油状物質  
 15 268g(0.57mol相当)と前記(I)で得られた2, 2-ジクロロ-3-  
 -メチルブチルアルデヒド(16)の抽出液183g(0.70mol相当)を  
 アセトニトリル276mlに混合した。これに25%アンモニア水692g(1  
 0.2mol)を加え、約45℃で8時間反応した。反応液にトルエン213ml  
 を加えて混合し、分液して、目的化合物(7)の抽出液725g(収率70%)  
 20 を得た。化合物(7)は必要に応じ、ヘキサンから結晶として単離できる。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ ppm : 1.23(d, J=6.8Hz, 6H), 2.88(sept, J=6.8Hz, 1H),  
 4.51(s, 2H), 4.58(s, 2H), 6.65(d, J=1Hz, 1H), 7.1~7.4(m, 5H).

4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (21)

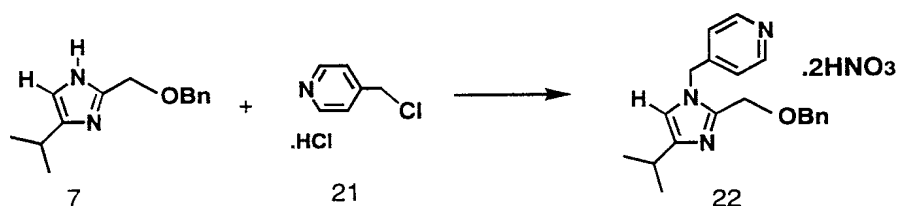


4-ヒドロキシメチルピリジン (20) 54.4 g (0.50 mol) をアセ  
トニトリル 202 ml に溶解した。これを塩化チオニル 65.3 g (0.55 m  
ol) とアセトニトリル 109 ml の混合液に 50℃ 以下で滴下し、さらに同温で  
5 1 時間反応した後、室温まで冷却して目的化合物 (21) のスラリー (定量的)  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{TMS}$ )  $\delta$  ppm : 5.09 (s, 2H) , 8.09 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) ,  
8.94 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) .

2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)

10 メチル-1H-イミダゾール・二硝酸塩 (22)



前記 (I I I) で得られた 2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1  
H-イミダゾール (7) の抽出液 725 g (0.40 mol 相当) を硫酸水で中  
和し、次いで前記 (I V) で得られた 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (21)  
15 (0.50 mol 相当) のスラリーと水を加え混合した後、水酸化ナトリウム水  
溶液を加えてアルカリ性とした。混合液を分液し、水層をトルエン 65 ml で逆  
抽して有機層を合併した。この有機層を約 830 ml まで濃縮し、水酸化ナトリ  
ウム 62.6 g を加えて約 40℃ で 5 時間反応した。反応液を水 226 ml と混  
合した後、分液し、水層をトルエン 65 ml で逆抽出し有機層を合併した。この  
20 有機層に 20% 硫酸水 348 g を加え目的物を水層に抽出し分液した。有機層を  
水 65 ml で逆抽し水層を合併した。これに酢酸エチル 130 ml と 20% 水酸  
化ナトリウム 282 g を加え目的物を有機層に抽出し分液した。有機層を 10%



食塩水で洗浄した後、各水層を酢酸エチル 65 ml で逆抽出し有機層を合併した。これを濃縮乾固した後、酢酸エチル 523 ml とメタノール 131 ml を加えて溶解し、濃硝酸 82.9 (0.89 mol) を加えて晶析し、ろ過、乾燥して目的物 (22) 161.3 g を微黄白色の結晶として得た。

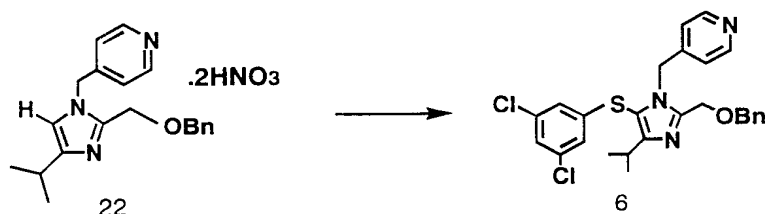
5 収率 90%。 mp 155°C (dec)。

目的物 (22) の遊離体は必要に応じてイソプロピルエーテルから結晶として単離できる。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD-TMS) δ ppm : 1.34(d, J=7.0Hz, 6H) , 3.08(sept, J=7.0Hz, 1H) , 4.86(s, 2H) , 4.89(s, 2H) , 5.78(s, 2H) , 7.16(m, 2H) , 7.28(m, 2H) ,

10 7.49(d, J=1.0Hz, 1H) , 7.74(d, J=6.8Hz, 2H) , 8.67(d, J=6.8Hz, 2H).

2-ベンジルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (6)

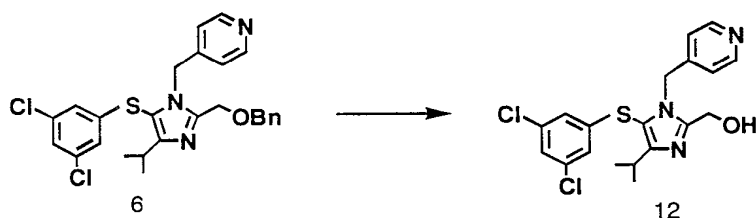


2-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール・二硝酸塩 (22) 13.9 g (31 mmol) をトルエン 50 ml と水 12 ml に懸濁し、30%水酸化ナトリウム溶液を加えて中和した。トルエン層を水 40 ml で洗浄した後、濃縮乾固し、次いでトルエン 50 ml に溶解させた。この溶液を3,5-ジクロロベンゼンスルフェニルクロリド (3) 7.9 g (37 mmol) を含むトルエン溶液 24.7 g の中へ氷冷下 30 分で滴下した。次いで、この混合物へトリエチルアミン 3.5 g (34 mmol) を氷冷下 1 時間で滴下し、さらに同温で 2.5 時間攪拌した。この反応混合物に水 25 ml を加え混合した後、トルエン層を分取した。このトルエン層は水 25 ml でさらに洗浄し、各洗液水層はトルエン 10 ml で順次逆抽出した。

トルエン層を合液し、減圧下濃縮して油状物を得、これにイソプロピルエーテル 50 ml をゆっくり加えて晶析し、濾過、乾燥して目的化合物 (6) 13.0 g を微黄白色の結晶として得た。収率 84%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 3.08-3.22 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.62 (s, 2H) 5.16 (s, 2H), 6.65 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 8.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H).

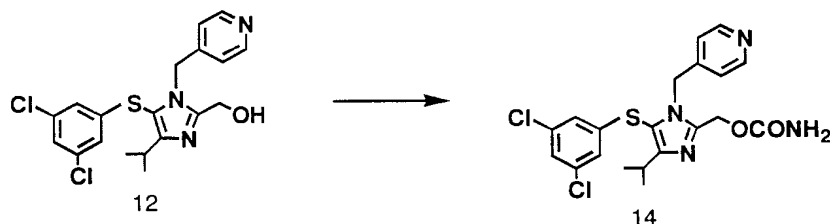
2-ヒドロキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (12)



化合物 (6) に濃塩酸 50 ml を加え、90℃、2時間加温した後、冷却し、水 50 ml とトルエン 20 ml を加え混合した。水層を分取し、30%水酸化ナトリウムを滴下し、中和した後、酢酸エチル 50 ml を加えて、化合物 (12) を抽出した。酢酸エチル層は水 30 ml で水洗いし、水層は順次、酢酸エチル 20 ml で抽出した。酢酸エチル層を合液し、減圧下濃縮して油状物を得、これにイソプロピルエーテル 50 ml をゆっくり加えて、晶析させた。このスラリーを室温下、30分間攪拌し、濾過し、イソプロピルエーテル 30 ml で洗浄し、乾燥して化合物 (12) の白色結晶 10.4 g を得た。

化合物 (22) からの収率: 82%

2-カルバモイルオキシメチル-5-(3,5-ジクロロフェニルチオ)-4-イソプロピル-1-(ピリジン-4-イル)メチル-1H-イミダゾール (14)



ヒドロキシ化合物（１２）２．００ｇ（４．９ｍｍｏｌ）を酢酸エチル２０ｍ  
 ｌに懸濁し、窒素気流下－３０℃に冷却した。クロロスルホニルイソシアネート  
 １．６６ｇ（１１．４ｍｍｏｌ）を窒素気流下－３０℃で３０分かけて滴下し、  
 5 さらに同温で１時間攪拌した。この反応混合物に水２ｍｌを滴下し、０℃に加温  
 した後、さらに３５％塩酸２ｍｌとメタノール４ｍｌを加えて４０℃で１時間攪  
 拌した。この混合物を室温で冷却し、２０％炭酸ナトリウム水溶液を滴下し、中  
 和した。有機層を分取し、水洗いした後、濃縮乾固した。この残渣にメタノール  
 ６ｍｌを加え、溶解した後、室温下で水６ｍｌを加えて晶析させた。このスラリ  
 10 ーを濾過し、５０％メタノール水６ｍｌで洗浄し、乾燥して化合物（１４）を２．  
 ０６ｇ（収率 ９３．２％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-TMS}$ )  $\delta$  ppm: 1.32 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H), 3.17 (sept, 1H), 4.53 (b, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.69 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (b, 2H).

15 元素分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 52.16; H, 4.61; N, 12.17; S, 6.96; Cl, 15.42

実験値 (%) : C, 52.45; H, 4.72; N, 11.73; S, 7.08; Cl, 14.81

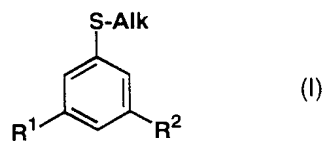
化合物 14 の  $2\text{HCl}$  塩 : mp 214 – 222℃ (dec)

## 20 産業上の利用可能性

本発明は、医薬、特に抗ウイルス剤もしくはエイズの治療剤の原料として有用なアリールスルフェニルハライド及びその前駆体であるアリールスルフェニルアルキルの簡便かつ安価な大量合成に適した製造法を提供する。

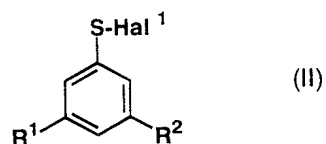
## 請求の範囲

1. 式 (I) :



- 5 (式中、A l k は分枝状アルキル、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロまたはシアノを表わす)

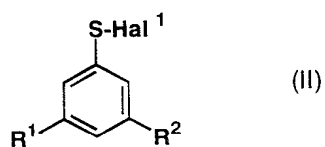
で示される化合物にハロゲン化剤を作用させることを特徴とする式 (I I) :



(式中、H a l<sup>1</sup>はハロゲンを表わし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同様である)

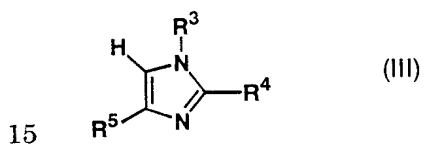
- 10 で示される化合物の製造法。

2. 請求項 1 記載の方法により式 (I I) :



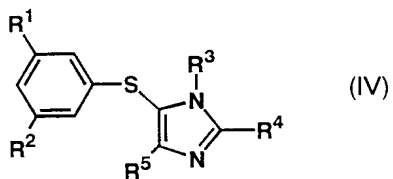
(式中、H a l<sup>1</sup>はハロゲンを表わし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同様である)

で示される化合物を得、該式 (I I) で示される化合物に式 (I I I) :



(式中、R<sup>3</sup>は水素または有機残基、R<sup>4</sup>は有機残基、およびR<sup>5</sup>は水素または有機残基を表わす)

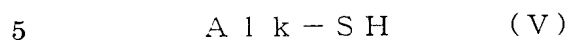
で示される化合物を反応させることを特徴とする式 (I V) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法。

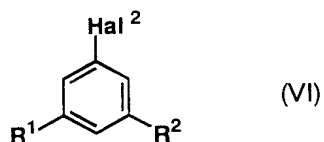
3. 式(V) :



(Alkは前記と同意義である)

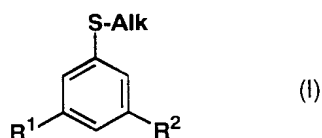
で示される化合物を塩基の存在下、

式(VI) :



10 (式中、Hal²はハロゲンを表わし、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)

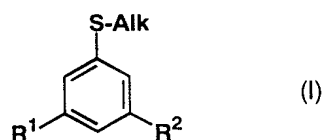
で示される化合物と反応させることを特徴とする式(I) :



(式中、Alk、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法。

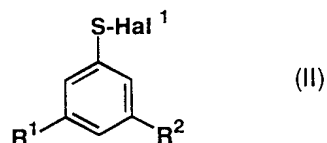
15 4. 請求項3記載の方法により式(I) :



(式中、Alk、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義である)

で示される化合物を得、該式(I)で示される化合物にハロゲン化剤を作用させ

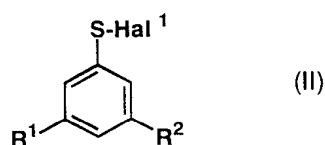
ることを特徴とする式 (I I) :



(式中、H a l¹、R¹およびR²は前記と同意義である)

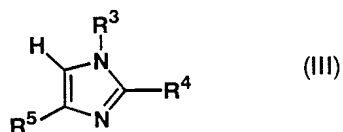
で示される化合物の製造法。

- 5 5. 請求項 4 記載の方法により式 (I I) :



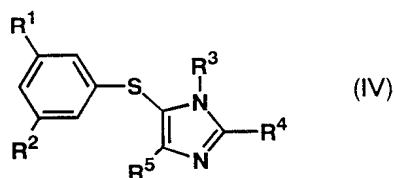
(式中、H a l¹はハロゲンを表わし、R¹およびR²は前記と同様である)

で示される化合物を得、該式 (I I) で示される化合物に式 (I I I) :



- 10 (式中、R³、R⁴およびR⁵は前記と同意義である)

で示される化合物を反応させることを特徴とする式 (I V) :



(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記と同意義である)

で示される化合物の製造法。

- 15 6. ハロゲン化剤が塩素である請求項 1 または 4 記載の製造法。
7. 相間移動触媒の存在下で反応を行う請求項 3 記載の製造法。
8. 相間移動触媒が 4 級アンモニウム塩または 4 級ホスホニウム塩である請求項 7 記載の製造法。

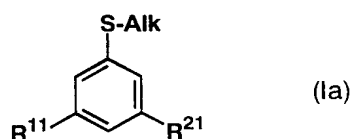
9. Alkがi-プロピルまたはt-ブチルである請求項1または3記載の製造法。

10.  $R^1$ および $R^2$ がそれぞれ独立してハロゲンである請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

5 11.  $R^3$ が水素または置換されていてもよいヘテロアリールアルキルであり、 $R^4$ が-A-X（式中、Aが-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、Xが置換されていてもよいアリールまたは-COB（Bが置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアミノ））であり、 $R^5$ が置換されていてもよいアルキルである請求項2または5記載の製造法。

12.  $R^3$ が置換されていてもよいピリジルメチルである請求項11記載の製造法。

13. 式(Ia)：



15 (式中、 $R^{11}$ および $R^{21}$ はそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、ニトロまたはシアノを表わし、Alkは前記と同意義である) で示される化合物。

14.  $R^{11}$ および $R^{21}$ はそれぞれ独立してハロゲンである請求項13記載の化合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02007

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C313/08, 319/14, 321/28, 323/09, 323/62, C07D401/06, B01J31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C313/08, 319/14, 321/28, 323/09, 323/62, C07D401/06, B01J31/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOKITOH, Norihiro et al., "Abnormal Reactions of Overcrowded Tris(arylchalcogeno)silyl Chlorides with Silver Perchlorate", Tetrahedron Letters, 1992, Vol. 33, No. 39, p.5819-5822	13
X	Chem. abstr., Vol. 59, 1963 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 9897a, "Aromatic thioethers", FR, 1321726, A (Shell International Research Maatschappij N.V.) 22. Mar. 1963 (22. 03. 63)	13
X	Chem. abstr., Vol. 52, 1958 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 8071a, DANDIN, S.M. et al., "Dichlorophenyl alkyl sulfides and sulfones", J. Karnatak Univ., 1956, Vol. 1, p.64-73	13, 14
X Y	CROWELL, Thomas R. et al., "THE THIOLATE ANION AS NUCLEOPHILE PART XI. EFFECT OF THE SIZE OF THE NUCLEOPHILE", Journal of Fluorine Chemistry, 1982, Vol. 21, No. 4, p.469-477	13, 14 3, 7-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
2 July, 1999 (02. 07. 99)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 1999 (13. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02007

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 6-56760, A (Sumitomo Seika Chemicals Co., Ltd.), 1 March, 1994 (01. 03. 94) (Family: none)	3, 7-10
A	JP, 47-21983, B (Sagami Chemical Research Center.), 20 June, 1972 (20. 06. 72) (Family: none)	1, 4, 6
A	WO, 96/10019, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 4 April, 1996 (04. 04. 96) & CA, 2200316, A1 & AU, 9647888, B & EP, 786455, A1 & CN, 1158609, A & BR, 9509024, A & HU, 77357, A & NO, 9701306, B & FI, 9701234, A & US, 5910506, A	2, 5, 10-12
P, A	WO, 98/29395, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 9 July, 1998 (09. 07. 98) & AU, 9878904, B	1, 2, 4-6, 10-12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>6</sup> C 07 C 313/08, 319/14, 321/28, 323/09, 323/62, C 07 D 401/06, B 01 J 31/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>6</sup> C 07 C 313/08, 319/14, 321/28, 323/09, 323/62, C 07 D 401/06, B 01 J 31/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	TOKITOH, Norihiro et al., "Abnormal Reactions of Overcrowded Tris(arylchalcogeno)silyl Chlorides with Silver Perchlorate", Tetrahedron Letters, 1992, Vol. 33, No. 39, p. 5819-5822	13
X	Chem. abstr., Vol. 59, 1963 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 9897a, "Aromatic thioethers", FR, 1321726, A (Shell International Research Maatschappij N.V.) 22. Mar. 1963 (22. 03. 63)	13
X	Chem. abstr., Vol. 52, 1958 (Columbus, OH, USA), the abstract No. 8071a, DANDIN, S.M. et al., "Dichlorophenyl alkyl sulfides and sulfones", J. Karnatak Univ., 1956, Vol. 1, p. 64-73	13, 14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02.07.99	国際調査報告の発送日 13.07.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 西川 和子	4 H 7 4 1 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	CROWELL, Thomas R. et al., "THE THIOLATE ANION AS NUCLEOPHILE PART XI. EFFECT OF THE SIZE OF THE NUCLEOPHILE", Journal of Fluorine Chemistry, 1982, Vol. 21, No. 4, p. 469-477	13, 14 3, 7-10
Y	JP, 6-56760, A (住友精化株式会社), 1. 3月. 1994 (01. 03. 94) (ファミリーなし)	3, 7-10
A	JP, 47-21983, B (財団法人相模中央化学研究所), 20. 6月. 1972 (20. 06. 72) (ファミリーなし)	1, 4, 6
A	WO, 96/10019, A1 (塩野義製薬株式会社), 4. 4月. 1996 (04. 04. 96) & CA, 2200316, A1 & AU, 9647888, B & EP, 786455, A1 & CN, 1158609, A & BR, 9509024, A & HU, 77357, A & NO, 9701306, B & FI, 9701234, A & US, 5910506, A	2, 5, 10-12
P, A	WO, 98/29395, A1 (塩野義製薬株式会社), 9. 7月. 1998 (09. 07. 98) & AU, 9878904, B	1, 2, 4-6, 10-12